Klimik Dergisi 2024; 37(2): 143-5

OLGU SUNUMU CASE REPORT

HIV/AIDS Tanılı Hastada Viseral Layşmanyaz: Türkiye'den İlk Olgu

Visceral Leishmaniasis in A Patient Diagnosed with HIV/AIDS: The First Case in Turkey

Firuze Soyak[1], Suna Seçil Öztürk-Deniz[1], Zeliha Karazeybek[1], Mehmet Pekgüzel[1], Nilay Şen-Türk[2], Selda Sayın-Kutlu[1], Murat Kutlu[1]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye; [2]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

ÖZET

Viseral layşmanyaz (VL), insan immün yetmezlik virusu (HIV) ile infekte kişilerde fırsatçı infeksiyon olarak görülebilmektedir. Layşmanyazın endemik olduğu bölgelerde VL-HIV koinfeksiyonu oranları yüksektir. Bu yazıda, 26 yaşında yeni HIV infeksiyonu tanısı alan ve antiretroviral tedavi (ART)'nin birinci haftasında ateş yüksekliği nedeniyle yatırılan erkek hastadaki VL tanı ve tedavi süreci irdelendi. Tanı, serumda indirekt floresan antikor testi ve lenf nodu biyopsisinde amastigotların görülmesi ile konuldu. Lipozomal amfoterisin-B tedavisi ile hastada VL açısından iyileşme gözlendi. HIV pozitif olgu sayılarında artış olan ve VL açısından endemik Türkiye'de, diğer fırsatçı infeksiyonlarla birlikte VL de ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: *Leishmania*, viseral layşmanyaz, HIV, koinfeksiyon, fırsatçı infeksiyon

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is an opportunistic infectious disease in people living with HIV. We report VL's diagnosis and treatment process in a patient admitted to the hospital due to high fever during the first week of antiretroviral therapy. *Leishmania* indirect fluorescent antibody test titers were positive, and amastigotes were observed in the biopsy specimen. The patient's condition improved following liposomal amphotericin B (LA-B) treatment. VL is endemic in Türkiye, and there is also an increase in HIV-positive cases. VL should be included in the differential diagnosis in HIV-positive cases alongside other opportunistic infections.

Keywords: *Leishmania*, visceral leishmaniasis, HIV, coinfection, opportunistic infection

GİRİŞ

Kala-azar olarak da bilinen viseral layşmanyaz (VL), *Leishmania donovani* ve *Leishmania infantum*'un etken olduğu bir hastalıktır. Etken, tatarcık sinekleri tarafından bulaştırılır (1). Layşmanyaz Akdeniz ülkelerinde endemiktir ve sosyoekonomik düzeyi düşük, barınma koşulları kötü, kırsal bölgelerde yaşayan ve sağlık hizmetlerine erişimi kısıtlı kişileri etkilemektedir (2). Bu bölgelerde VL ve insan immün yetmezlik virusu (HIV) infeksiyonu birlikteliği yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir (3). HIV-VL koinfeksiyonu; immünsupresyon, tanı güçlüğü, tedaviye yanıtın azalması, yüksek nüks ve ölüm oranları ile önemli bir tıbbi sorun haline gelmektedir (3). Türkiye, kutanöz layşmanyaz ve VL açısından endemik bir ülke olup HIV/AIDS olgu sayısında artış eğilimi son iki dekatta belirginleşmiştir (4,5). Bu yazıda, HIV ile yaşayan bireydeki VL koinfeksiyonunun klinik bulguları, tanı ve tedavisi sunuldu.

OLGU

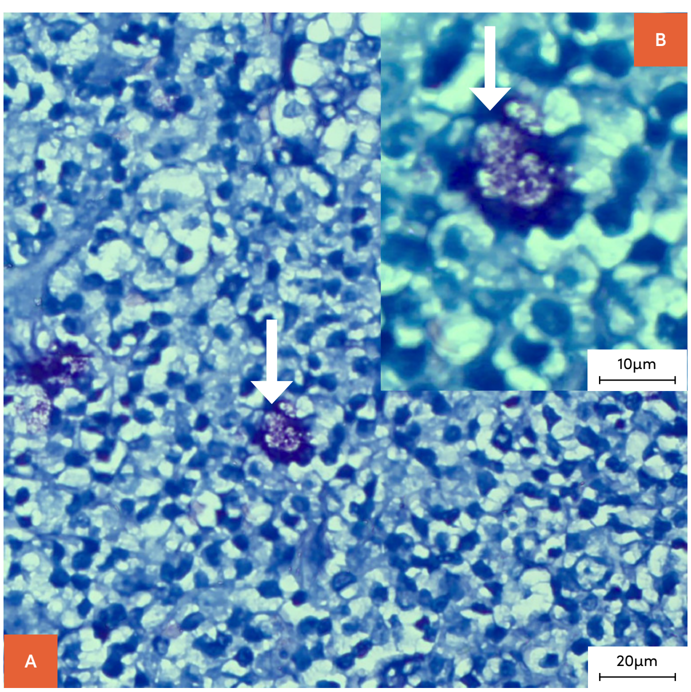
Anti-HIV pozitifliği saptanan 26 yaşındaki erkek hasta, poliklinikte değerlendirildi. Hasta, Denizli'nin bir ilçesinde ikamet etmekteydi ve elektronik ürün ticaretiyle uğraşmaktaydı. Hastanın üç ay devam eden halsizlik ve öksürük yakınmalarının olduğu süreçte dört kilogram kaybettiği öğrenildi. Yakınmalarına, son 45 gün içerisinde ağız içinde tekrarlayan yaralar eklenmişti. Ateş, üşüme-titreme, balgam, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, idrar yaparken yanma ve genital akıntı-ülser-siğil yakınmaları bulunmamaktaydı. Hastanın iki yıldır risk oluşturabilecek cinsel temaslarının olduğu öğrenildi; ek hastalığı, ilaç, alkol ve uyuşturucu madde kullanımı yoktu. Aktif olarak 10 paket yıl sigara içmekte idi. İlk muayenede vücut sıcaklığı 37.2 °C, nabız 95/dakika, arteriyel tansiyon 110/70 mm/Hg olarak ölçüldü. Kaşektik görünümlü hastanın ağız içinde aftları ve beyaz plakları mevcuttu. Sol aksiller bölgede 2 cm ağrısız, hareketli lenfadenopatisi vardır. Hastanın batın muayenesinde palpasyonla karaciğer 3 cm, dalak 2 cm ele geldiği ve traubenin kapalı olduğu saptandı.

Cite this article as: Soyak F, Öztürk-Deniz SS, Karazeybek Z, et al. [Visceral leishmaniasis in a patient diagnosed with HIV/AIDS: The first case in Turkey]. Klimik Derg. 2024;37(2):143-5. Turkish. **Sorumlu Yazar / Correspondence:** Firuze Soyak, **E-posta / E-mail:** firuzesoyak@gmail.com, **Geliş / Received:** 09 Kasım / November 2023, **Kabul / Accepted:** 03 Aralık / December 2023, **Yayın Tarihi / Published Date:** 29 Haziran / June 2024, **DOI:** 10.36519/kd.2024.4661

Tablo 1. Olgunun Yatış Gününden Tedavi Sonuna Kadar Geçen Sürede Laboratuvar Değerleri ve Ateş Seyri

	Yatış Günü	Yatışın 5. Günü	VL Örnek Günü	LA-B 1. Gün	LA-B 5. Gün	LA-B 10. Gün	LA-B 17. Gün*	LA-B 24. Gün	LA-B 31. Gün	LA-B 38. Gün
Lökosit (/mm^3)	3930	6820	11 540	11 090	5700	3500	2060	1740	2670	5070
Lenfosit (/mm^3), n (%)	980 (24.9)	770 (11.3)	860 (7.4)	940 (8.5)	650 (11.5)	490 (14)	620 (29.9)	350 (20.3)	620 (23.1)	710 (14)
Hgb (g/dl)	11.0	9.9	8.6	7.8	7.1	8.4	7.6	8.5	8.7	8.3
Trombosit Sayısı (/mm^3)	134 000	162 000	180 000	53 000	63 000	72 000	106 000	225 000	170 000	151 000
LDH (Ü/lt)	273	204	229	472	360	454	337	307	306	186
AST (İÜ/lt)	40	21	27	110	110	70	68	40	43	23
Üre (mg/dl)	33	18	37	40	41	34	38	49	44	40
Kreatinin (mg/dl)	0.73	0.97	1.08	1.25	0.9	1.06	1.18	0.98	0.92	0.93
CRP (mg/lt)	2	17	141	158	81	76	48	25	16	71
$CD4^+$ T Lenfosit Sayısı (/mm^3)	39	-	-	-	84	-	-	-	90	-
HIV RNA (İÜ/ml)	115 100	-	-	-	Negatif	-	-	-	Negatif	-
Ateş (°C)	37.4	39.1	38.9	38.7	39.0	37.8	36.8	36.6	36.7	36.7

*Taburcu günü.
VL: Viseral layşmanyaz, **LA-B:** Lipozomal amfoterisin-B, **Hgb:** Hemoglobin, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **CRP:** C-reaktif protein, **HIV:** İnsan immün yetmezlik virusu, **RNA:** Ribonükleik asit.



Şekil 1. Olgunun Eksize Edilen Lenf Nodu Biyopsisi Giemsa Boyası İncelemesinde Makrofaj İçinde Saptanan *Leishmania* Amastigotları

Hastadan alınan kan örneklerinin laboratuvar analizlerinde; lökosit sayısı 18570 /mm^3, lenfosit sayısı 930 /mm^3, hemoglobin değeri 11 gr/dl, trombosit sayısı 134 000 /mm^3, üre değeri 33 mg/dl, kreatinin değeri 0.73 mg/dl, aspartat aminotransferaz (AST) değeri 40 Ü/lt, laktat dehidrogenaz (LDH) 273 Ü/lt değeri ve C-reaktif protein (CRP) değeri 2.8 mg/lt olarak saptandı. Yatırılmak istenen hasta yatışı kabul etmedi. HIV-RNA, $CD4^+$ T lenfosit sayısı ve diğer tetkikleri istenen hastaya biktegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamit, oral kandidiyaz nedeniyle flukonazol 2x100 mg ve profilaktik oral trimetoprim-sulfametoksazol 1x1 tablet başlandı. Hasta bir hafta sonra kontrole çağrıldı.

Kontrole gelen hasta, son iki gündür devam eden üşüme titreme ile yükselen ateşi olması nedeniyle servise yatırıldı. Toraks bilgisayarlı tomografide (BT) bilateral alt loblarda nodüler konsolidasyon alanları saptandı. Hastaya pnömoni için intravenöz sefuroksim 3x750 mg başlandı. Abdomen BT'de ise karaciğer midklavikular hatta 200 mm, dalak 173 mm saptandı. Ayrıca mezenter kökü ve retroperitonda en büyüğü 27x15 mm boyutlarına ulaşan lenfadenopatiler görüldü. İlk başvurusunda HIV-RNA 115 100 IU/ml ve $CD4^+$ T lenfosit sayısı 39/mm^3 idi. Hastanın poliklinik başvurusundan yaklaşık bir ay önce hematoloji polikliniğine başvurduğu; yapılan kemik iliği biyopsisinde hipersellüler kemik iliği ve plazma hücre artışı olduğu tespit edildi.

Yatışının beşinci gününde 39 °C ateş yüksekliği olan hastanın *Brucella* serolojisi negatifti ve transtorasik ekokardiyografide bulgu saptanmadı. Alınan kan kültürlerinde de üreme olmamıştı. Devam eden ateş yüksekliği, kemik iliğinde plazma hücresi artışı, hepatosplenomegali ve endemik bölgede ikamet etmesi nedeniyle yatışının yedinci gününde layşmanyaz açısından indirekt floresan antikor (İFA) testi istendi. Ultrasonografide saptanan sağ inguinal 30x16 mm boyutundaki lenf nodu, yatışının 14'üncü gününde eksize edildi. Aynı gün yapılan *Leishmania* İFA IgG test sonucu 1/128 titrede pozitif idi. Trombosit sayısı 53 000 /mm^3 ve hemoglobin değeri 7.8 gr/dl'ye düşen hastaya, yatışının 14'üncü gününde, lipozomal amfoterisin-B (LA-B) 4 mg/kg dozunda başlandı. Bir gün sonra yapılan hemogramda trombosit sayısının 27 000 olduğu görüldü. LA-B tedavisi 1-5, 10, 17, 24, 31 ve 38'inci günler olmak üzere toplam 10 doz uygulandı. Hastanın yatışı ve tedavisi sırasında elde edilen bazı laboratuvar sonuçları Tablo 1'de yer almaktadır. Tedavinin yedinci gününde sonuçlanan lenf nodu biyopsisinin, Giemsa boyası ile incelemesinde *Leishmania* amas-

tigotları izlenerek tanı patolojik olarak da doğrulandı (Şekil 1). Daha önce yapılmış olan kemik iliği biyopsisinde ise *Leishmania* amastigotları görülmemişti. LA-B başlanmasından sonra hastanın ateşi devam etti ve tedavinin 12. gününde azaldı. LA-B tedavisinin 17. gün dozunu alan hasta salah ile taburcu edildi. Kalan üç LA-B dozu için günlük yatış verildi.

İRDELEME

HIV-VL koinfeksiyonu hastalarında görülen belirti ve bulgular, AIDS ile ilişkili diğer durumlarda da ortaya çıkabilir; bu durum VL tanısını engelleyebilir veya geciktirebilir (6). Sunulan olguda da ateş yüksekliği, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve pansitopeni bulgularıyla öncelikle olarak HIV ile ilişkili fırsatçı infeksiyonlar ve maligniteler düşünülmüştü. Ancak daha önce yapılmış olan kemik iliği biyopsisinde plazma hücresi artışı olduğunun tespit edilmesi ve hastanın endemik bölgede yaşaması nedeniyle VL'den şüphelenilerek seroloji ve biyopsi ile layşmanyaz tanısı konuldu. Bu olgu bilindiği kadarıyla Türkiye'de tespit edilen ilk HIV-VL koinfeksiyonu olgusudur.

Güney Avrupa'da VL insidansının arttığı ve HIV infeksiyonunun, VL için önemli risk faktörü haline geldiği gösterilmiş olup nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisi araştırılan HIV ile infekte bireylerin %14'ünden VL'nin sorumlu olduğu bildirilmiştir (7). HIV-VL koinfekte olguların çoğunda, ateş, hepatosplenomegali ve/veya pansitopeni olduğu gösterilmiştir (4). Sunulan olguda da bu üç bulgu görüldü.

HIV ile ilişkili VL'nin karakteristik özelliklerinden biri de hastalarda anti-Leishmania antikoru saptanma oranının düşük olmasıdır (8). Duyarlılığı artırmak için en az iki farklı serolojik test kullanılması önerilmektedir. Lenf nodu örneklerinde parazitin gösterilmesi altın standarttır ve layşmanyazın endemik olduğu ülkelerde koinfekte hastaların tanısında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Olgumuzda, İFA testi pozitifliğine ek olarak inguinal lenf nodunda amastigotların gösterilmesiyle tanı desteklendi.

HIV hastalarında VL tedavisine yanıt alınması daha zordur. Sunulan olguda, antiretroviral tedavi (ART)'den yaklaşık bir hafta sonra ateş yüksekliği başladı ve tedavi başlandıktan sonraki 12. güne kadar devam etti. Laboratuvar bulgularının düzelmesi ise daha uzun sürdü. LA-B tedavisi koinfeksiyonu olan hastalarda ilk seçenektir (1). Koinfeksiyonu olan hastalar, HIV olmayan VL'li hastalardan (20-21 mg/kg toplam doz) daha yüksek dozlarda, LA-B (30- 40 mg/kg toplam doz) ile tedavi edilmektedir. Antiretroviral tedavi, HIV-VL ile koinfekte hastalarda sağkalımı artırmakta ve nüks olasılığını azaltmaktadır (9). Bu nedenle ART'ye, hasta tolere edebildiği anda başlanmalı ve optimize edilmelidir (1). Tedaviye yanıtsız olgularda kombinasyon tedavileri denenebilmektedir. Koinfekte 111 hastanın retrospektif olarak analiz edildiği bir çalışmada, miltefosin ve LA-B kombinasyonu ile monoterapi'den daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (10). İmmün sistemi baskılanmış hastalar, tedavi sonrası nüks semptomlarını değerlendirmek için en az bir yıl (ideal olarak, yaşam boyu veya etkili immün rekonstrüksiyon sağlanana kadar) takip edilmelidir. Serolojik testler, tedaviden sonra uzun süre pozitif kaldıkları için tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmamalıdır. Sunulan olguda ART'nin 22. gününde LA-B tedavisi başlandı ve ilaca bağlı herhangi bir toksisite görülmedi. Tedavi sonrası 18. aya kadar nüks belirti ve bulgusu saptanmadı.

Sunulan olgu HIV-VL koinfeksiyonu için Türkiye'de ilk olgu olma özelliğindedir. HIV infekte hastalarda hem immün rekonstitüsyon inflamatuar sendromu (IRIS) hem de nedeni bilinmeyen ateş varlığında VL'nin endemik olduğu bölgelerde, *Leishmania* infeksiyonu akla gelmelidir.

Hasta Onamı

Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – M.K., S.S.K.; Tasarım – S.S.K., F.S., M.P.; Denetleme – S.S.Ö.D., N.Ş.T.; Kaynak ve Fon Sağlama – Z.K., F.S., S.S.Ö.D.; Malzemeler/Hastalar – M.P., Z.K., S.S.K.; Veri Toplama ve/veya İşleme – N.Ş.T., Z.K.; Analiz ve/veya Yorum – F.S., N.Ş.T.; S.S.Ö.D.; Literatür Taraması – M.K., S.S.K.; Makale Yazımı – S.S.K, F.S., M.P.; Eleştirel İnceleme – M.K., N.Ş.T.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis. 2016;63(12):202-64. [CrossRef]
2. Inceboz T. Epidemiology and Ecology of Leishmaniasis [Internet]. In: Current Topics in Neglected Tropical Diseases. IntechOpen; 2019. [erişim 09 Kasım 2023] http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.86359
3. Fontoura IG, Barbosa DS, de Andrade Paes AM, et al. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review - CORRIGENDUM. Parasitology. 2018;145(14):1819. Erratum for: Parasitology. 2018;145(14):1801-18. [CrossRef]
4. Sayın Kutlu S, Kutlu M, Herek D, et al. Multiple nodular lesions in spleen and liver in visceral leishmaniasis. Infect Dis Clin Microbiol. 2019;2:70-7. [CrossRef]
5. Özbel Y, Töz S, Muñoz C, et al. The current epidemiology of leishmaniasis in Turkey, Azerbaijan and Georgia and implications for disease emergence in European countries. Zoonoses Public Health. 2022;69(5):395-407. [CrossRef]
6. Sinha PK, Pandey K, Bhattacharya SK. Diagnosis & management of leishmania/HIV co-infection. Indian J Med Res. 2005;121(4):407-14.
7. Miralles P, Moreno S, Pérez-Tascón M, Cosín J, Díaz MD, Bouza E. Fever of uncertain origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 1995;20(4):872-5. [CrossRef]
8. Gari-Toussaint M, Leliévre A, Marty P, Le Fichoux Y. Contribution of serological tests to the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1994;88(3):301-2. [CrossRef]
9. Berhe N, Hailu A, Wolday D, Negesse Y, Cenini P, Frommel D. Ethiopian visceral leishmaniasis patients co-infected with human immunodeficiency virus. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1995;89(2):205-7. [CrossRef]
10. ter Horst R, Collin SM, Ritmeijer K, Bogale A, Davidson RN. Concordant HIV infection and visceral leishmaniasis in Ethiopia: the influence of antiretroviral treatment and other factors on outcome. Clin Infect Dis. 2008;46(11):1702-9. [CrossRef]